

⑩日本国特許庁

⑪特許出願公開

公開特許公報

昭52—139085

⑫Int. Cl.³

識別記号

⑬日本分類

庁内整理番号

⑭公開 昭和52年(1977)11月19日

C 07 D 241/04 //

16 E 462

7138—44

A 61 K 31/495

A A H

30 G 133.4

6617—44

発明の数 2

30 H 111.5

5727—44

審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑮2-アリルピペラジン誘導体およびその製造方法

⑯発明者 越中栄一

勝山市旭町2丁目6-3

同

小川信男

勝山市本町4丁目2-20

⑰特 願 昭51—53865

⑱出 願 昭51(1976)5月13日

⑲出 願 人 北陸製薬株式会社

⑳発明者 加藤日出男

勝山市立川町1丁目3-14

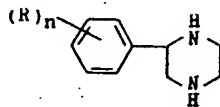
勝山市元町1丁目11-27

明 細 書

1. 発明の名称 2-アリルピペラジン誘導体およびその製造方法

2. 特許請求の範囲

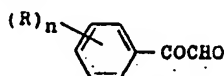
1. 一般式



(式中、nは1〜3を、Rはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、ベンジルオキシ基、水酸基又はRが2個でメチレンジオキシ基を形成する、からなる群より選ばれた基を要す。)

で示される2-アリルピペラジン誘導体

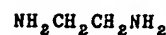
2. 一般式



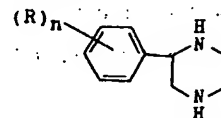
(式中、nは1〜3を、Rはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、

シアノ基、ベンジルオキシ基、水酸基又はRが2個でメチレンジオキシ基を形成する、からなる群より選ばれた基を要す。)

で示されるフェニルグリオキサール誘導体又はその水和物を式



で示されるエチレンジアミンの存在下還元し、又は所望により脱ベンジル化することを特徴とする一般式



(式中、nおよびRは前述と同意義を要す。)

で示される2-アリルピペラジン誘導体の製造方法。

3. 還元剤として水素化ホウ素ナトリウム

(NaBH₄)を使用することを特徴とする特許請求の範囲第2項記載の製造方法

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式1

ン (SeO_2) で酸化することにより容易に製造される。

本発明によつて製造される一般式 I で示される化合物は無機酸 (塩酸、硫酸、硝酸等) 又は有機酸 (シユウ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸等) の塩を用いて通常の方法により酸付加塩に導かれる。

本発明の一般式 I で示される化合物は鎮痛作用、中枢神経系作用、血管拡張作用、抗けいれん作用を有し医薬として、又これら作用を有する医薬の中間体として有用である。

以下本発明を実施例によつて説明する。

参考例 1

3-ベンジルオキシフェニルグリオキサール
二酸化セレン 2.4g のジオキサン 50ml および水 1.7ml 溶液に 3'-ベンジルオキシアセトフェノン 1.65g を加え、4 時間攪拌還流する。沈殿をろ去し、母液を減圧留去する。残渣をベンゼンに溶解し数回水洗する。ベンゼン層は脱水後、留去すると黄色液体のグリオキサールが

- 7 -

NMR (重クロロホルム中) τ : 8.25
(2H, 一重線, $\text{NH} \times 2$), 7.36 (1H, 二重線-二重線, $J = 1.25$; / 0 Hz, $\text{C}^3\text{-Hax}$), 7.3-6.8 (5H, 多重線, $\text{C}^3\text{-Heq}$, $\text{C}^5\text{-H}_2$, $\text{C}^6\text{-H}_2$), 6.3 / (1H, 二重線-二重線, $J = 1.0$; 3.5 Hz, $\text{C}^2\text{-Hax}$), 4.99 (2H, 一重線, Ph-CH_2)
Mass $\frac{m}{e}$: 268 (M^+), 225, 134 (base), 91, 44

実施例 2

2-(3, 4'-メチレンジオキシフェニル)ピペラジン

3', 4'-メチレンジオキシアセトフェノンを参考例 1 と同様二酸化セレンで酸化して得られるグリオキサール・ H_2O 付加体 4.9g をメタノール 40ml に懸濁させ、攪拌下無水エチレンジアミン 1.8g を加える。室温 30 分間放置後、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 4.3g を少量ずつ加える。加後一夜攪拌する。溶媒を留去した残渣に水を加えて溶かし、クロロホルム

定量的に得られる。

実施例 1

2-(3-ベンジルオキシフェニル)ピペラジン

上記グリオキサールをメタノール 80ml およびベンゼン 30ml に溶解し、攪拌下無水エチレンジアミン 5.25g を加える。室温 30 分間攪拌後、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 4.3g を少量ずつ加える。加後、室温にて 1.5 時間攪拌する。溶媒を留去した残渣に水を加えて溶かし、クロロホルム抽出する。クロロホルム層は水洗、脱水する。

溶媒を留去した残渣をエタノールに溶解し、エーテル性塩酸で塩酸塩となし、水・エタノールから再結晶して融点 237-239° の目的物 1.27g を得る。

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$

理論値 C, 59.53; H, 4.50; N, 8.21

実験値 C, 59.59; H, 4.48; N, 8.03

遊離塩基 融点 52-54°

- 8 -

抽出する。クロロホルム層は水洗、脱水する。溶媒を留去した残渣を酢酸エチルから再結晶して、融点 26-28° の目的物 3.3g を得る。

元素分析値 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$

理論値 C, 64.06; H, 4.84; N, 13.58

実験値 C, 63.80; H, 4.88; N, 13.81

2塩酸塩 融点 268-270° (分解)

NMR (重クロロホルム中) τ : 8.25

(2H, 一重線, $\text{NH} \times 2$) 7.40 (1H, 二重線-二重線, $J = 1.25$; / 0 Hz, $\text{C}^3\text{-Hax}$), 7.3-6.8 (5H, 多重線, $\text{C}^3\text{-Heq}$, $\text{C}^5\text{-H}_2$, $\text{C}^6\text{-H}_2$), 6.37 (1H, 二重線-二重線, $J = 1.0$; 3.5 Hz, $\text{C}^2\text{-Hax}$), 4.1 / (2H, 一重線, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 3.3-3.1 (3H, 多重線, Ar-H)

Mass $\frac{m}{e}$: 206 (M^+), 163 (base),

162, 44.

実施例 1 と同様の操作を行い次の化合物を得る。

- 9 -

- 737 -

- 10 -

- i) 2-(2-クロロフェニル)ピペラジン
× 2塩酸塩：融点 279-282°
- ii) 2-(3-メトキシフェニル)ピペラジン
融点 74-75°
2塩酸塩：融点 283-285° (分解)
- iii) 2-(3-ニトロフェニル)ピペラジン
融点 81-83°
2塩酸塩：融点 258-262° (分解)
- iv) 2-(4-トリル)ピペラジン
融点 97°、2塩酸塩：融点 300° 以上
- v) 2-(4-フルオロフェニル)ピペラジン
融点 110-112°
2塩酸塩：融点 300° 以上
- vi) 2-(4-シアノフェニル)ピペラジン
融点 106-108°
2塩酸塩：融点 274-277° (分解)
- vii) 2-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)ピペラジン
融点 72-73°
2塩酸塩：融点 267-270° (分解)

- 11 -

実施例 3

2-(3-ヒドロキシフェニル)ピペラジン
・ 2塩酸塩
2-(3-ベンジルオキシフェニル)ピペラジン
・ 2塩酸塩 208 を水/00% に溶かし、
5% パラジウム炭素 500 mesh を触媒として加圧
加温 (50°) 下で 4 時間水素添加する。
触媒を除去した後、溶液を除去した残渣を水-
エタノールから再結晶して融点 260-264°
(分解) の目的物 4g を得る。
Mass % : 17.8 (H⁺), 13.5, 13.4,
44, 38, 36

実施例 3 と同様の操作により次の化合物を得る。

- xiii) 2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ピペラジン・2塩酸塩
融点 264-266° (分解)

- viii) 2-(3,4-ジメトキシフェニル)ピペラジン
融点 44-46°
2塩酸塩：融点 266-268° (分解)

- ix) 2-(3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)ピペラジン
融点 95-97°
2塩酸塩：融点 259-261° (分解)

- x) 2-(3,5-ジベンジルオキシフェニル)ピペラジン
融点 97-98°
2塩酸塩：融点 232-234°

- xi) 2-(2,3,4-トリメトキシフェニル)ピペラジン
融点 63°
2塩酸塩：融点 255-258° (分解)

- xii) 2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピペラジン
融点 93°
2塩酸塩：融点 270-273° (分解)

- 12 -

手 続 補 正 書

昭和 51 年 9 月 13 日

特許庁長官 片山石郎 殿

1 事件の表示 昭和 51 年 特許願第 53865 号
2 発明の名称 2-アリアルピペラジン誘導体および
その製造方法

3 補正する者

事件との関係 特許出願人

住 所 福井県勝山市立川町/丁目 3-1/4
カクシキセイヤク
北 陸 製 薬 株 式 会 社
氏 名 イ トウ ケン ジ
代表取締役 伊 藤 健 二

4 補正命令の日付

自 発

5 補正により増加する発明の数
ナ シ

6 補正の対象

明細書 発明の詳細な説明の欄



2. 補正の内容

明細書を次の通り補正する。

(1) 明細書第 2 頁 xii) の次に以下の文章を挿入する。

xiii) 2-(2-ベンジルオキシフェニル)ビベラジン

融点 $91.5 \sim 92.5^{\circ}$

2塩酸塩：融点 $232 \sim 234^{\circ}$

xiv) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)ビベラジン

融点 $125.5 \sim 127^{\circ}$

2塩酸塩：融点 $244 \sim 246^{\circ}$ (分解)

xv) 2-(2,4-ジベンジルオキシフェニル)ビベラジン

2塩酸塩：融点 $237 \sim 240^{\circ}$

xvi) 2-(3,4-ジベンジルオキシフェニル)ビベラジン

融点 $83 \sim 84.5^{\circ}$

2塩酸塩：融点 $224 \sim 246^{\circ}$

xvii) 2-(3,4,5-トリベンジルオキシフェニル)ビベラジン

融点 $91 \sim 93^{\circ}$

特開 昭52-139085 (5)

2塩酸塩：融点 $222 \sim 226^{\circ}$

(2) 明細書第 3 頁下 3 行目

xiii) を xviii) に訂正する。

(3) 明細書第 3 頁 上記(2)で訂正した xviii) の次に以下文章を挿入する。

xix) 2-(2-ヒドロキシフェニル)ビベラジン

2塩酸塩：融点 $232 \sim 234^{\circ}$ (分解)

xx) 2-(4-ヒドロキシフェニル)ビベラジン

2塩酸塩：融点 $258 \sim 260^{\circ}$ (分解)

xxi) 2-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ビベラジン

2塩酸塩：融点 $251 \sim 255^{\circ}$ (分解)

xxii) 2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)ビベラジン

2塩酸塩：融点 $251 \sim 254^{\circ}$ (分解)

xxiii) 2-(3,4,5-トリヒドロキシフェニル)ビベラジン

2塩酸塩：融点 $276 \sim 280^{\circ}$ (分解)